

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 羽尾 義輝

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院研究科教授 遠藤 格

副査 横浜市立大学大学院研究科教授 大橋 健一

副査 横浜市立大学大学院研究科教授 幡多 政治

博士の学位論文審査結果の要旨

Rate of local tumor progression following radiofrequency ablation of pathologically early hepatocellular carcinoma

(病理学的早期肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術後局所再発率の検討)

学位論文の審査にあたり、申請者は上記表題について発表を行った。

本研究は、早期肝細胞癌 (early HCC) に対して、ラジオ波焼灼術後の局所再発率を典型的な肝細胞癌 (typical HCC) と比較して検討したものである。typical HCC では、腫瘍径が小さい早期の時点から、微小肝内転移や微小血管浸潤を伴うことが報告されている。early HCC はそれらの特徴を有さないため、early HCC の RFA 後局所再発率は、typical HCC と比較して低いことが期待されるが、実際に検討した報告は今まで認めなかった。本研究では、適切な RFA を施行した early HCC は、typical HCC と比較した際に、RFA 後局所再発率が低いとの結論が示された。

発表後に、以下の質疑応答がなされた。

まず、幡多副査より、論評・質問があった。

1) fusion imaging の位置合わせはどのように行うのか。CT/MR 画像をひきのばして fusion しているのか。fusion imaging で位置合わせをした CT/MRI 画像は mm 単位で評価が可能なほど精度は高いのか。

申請者回答：

心窩部での US 画像と CT/MRI の冠状断の位置をまず合わせて、メルクマークとなる太い脈管の位置、病変に近い点と、複数の点で位置合わせを行っていく。合わせた点を基準に画像をひきのばして位置を合わせ込んでいる。最終的に、病変に近い点で合わせこむことで、US で表示されるリアルタイム画像としてはかなりの精度で病変の部位と一致させることが可能である。

2) early HCC では、US 描出困難例で fusion imaging によって同定可能となる病変は何割ぐらいあるか。そのような病変は fusion imaging なしでは RFA を施行するのが難しいのか。

申請者回答：

early HCC の中で3割程度はUS単独で同定困難な病変が含まれている。そのような病変は、造影USで描出しRFAが可能なが多いが、fusion imaging でより客観的に病変の局在を確認しながら治療できるメリットは大きい。

3) 画像評価の精度をあげるために CT/MRI のスライス厚はより細かく設定しているのか、ablative margin は冠状断のみでの評価なのか、3次元で評価されているのか。

2次元で表示される US 画面でプローベを上下に振ることで3次元評価としている。CT/MRI のスライス厚については特別に設定していないため、5 mmスライスの症例が大多数と考えられる。CT/MRI の頭尾方向は fusion imaging の画像再構成機能の精度に依存している。今後の検討ではより細かいスライス厚の設定を考慮すべきかもしれない。

4) RFA の合併症が軽微なものだけとなっていたが、RFA は非常に安全な処置と考えてよいのか。合併症の grade 分類を記載したほうがよかったのではないかな。

申請者回答：

今回の登録基準を満たした症例に限ると軽微な合併症のみだったが、除外された症例のなかで重篤な合併症を起こした症例は存在した。合併症は grade 分類で記載すべきであった。

次に、大橋副査から論評・質問がなされた。

1) early HCC 再発例は内部脱分化巣の疑われる症例だったが、それ以外の early HCC は乏血性だったのか。

申請者回答：

early HCC の2割程度は多血性の病変が含まれている。HCC において多血性の病変の悪性度が高いことは明らかであり、再発例は、リスクの高い多血性の群で認めた症例であったと考えている。

2) 2007 年に報告された 5 mm の ablative margin を推奨する論文と比べ、全周性の ablative margin を評価する技術の精度が上昇し、現在のほうが厳密に ablative margin が評価できるため、5 mm未満と評価される病変が増えた可能性はないか。

申請者回答：

技術の進歩により ablative margin の評価の精度はあがっている。今回の研究では、typical HCC の局所再発は、3 mm の ablative margin でも有意差をもって少なかったが、画像検査精度の上昇に起因する可能性は、着眼点として持っていなかったもので、新たな視点として報告を検討したい。

1) early HCC は 1 例以外再発なしとの評価だが、より早期の再発を画像検査で評価できていない可能性はないか。多血性腫瘍と乏血性腫瘍の画像検査での再発の感度は異なるのではないか、単純に比較してよいのか。極端に再発に有意差がある結果は、評価法で修飾されている可能性はないか。

申請者回答：

early HCC の再発形式については報告がなく、悪性度の低い乏血性の early HCC で再発するかは不明である。再発腫瘍が多血性か乏血性かで画像検査の感度が異なる可能性はあるが、EOB 造影 MRI 肝細胞相が一番感度の高い検査であり、early HCC 再発の評価に使用した。early HCC の局所再発の画像評価は EOB 造影 MRI で施行し、typical HCC では造影 CT または EOB 造影 MRI で施行と異なる方法で施行しており、結果に大きな影響を与えてはいないと考えるが、全例を MRI で評価するほうが研究として適当であったと反省している。

次に、遠藤主査より論評・質問がなされた。

1) early HCC の病理診断を、針生検の検体で、前癌病変と鑑別するのは難しいのではないか。実臨床で行うのは難しいが、生検して early HCC と診断された結節の natural history が明らかになると本当はよいと感じた。

申請者回答：

early HCC の病理診断は、第一人者である外部の病理診断医に全例を確認していただいている。間質浸潤が、前癌病変では認めず、癌化を示す重要な所見であることが報告されており、その点を特に重視し診断している。early HCC の natural history を検討するのは困難だが、early HCC のなかでも悪性度は均一でないことが明らかになっている。

2) RFA は複数回の焼灼を行うことがあるが、今回の研究では施行していないのか。重複して焼灼可能なのに ablative margin が 5 mm 未満になってしまう症例が多数あるのはなぜか。重複して焼灼した症例はどのくらい含まれているのか。複数回の焼灼を要したことが局所再発に寄与する因子となるか検討してみてはどうか。

複数針を同時に刺して焼灼するマルチポーラ RFA は今回の研究では施行していないが、針の位置を少し引き抜いて位置での重複した焼灼や、再度別の位置から穿刺して焼灼を追加することは多くの症例で施行している。焼灼域が不十分になってしまう要因はいくつかある。一度焼灼した後、組織から蒸気が発生し、margin が不足した部位の同定は困難になる。近接した脈管の存在や肝表または肺の影響をうける横隔膜下に病変が位置する場合や、穿刺針の長軸の方向と交叉する方向に大きい腫瘍では margin の確保が困難になる。また、呼

吸性変動や肝表面で針が直進しないこともある。複数回の焼灼が局所再発に寄与するかは検討していないが、上記の理由でそもそも技術的に難しい症例が含まれるので、複数回の焼灼が、局所再発の有意な因子である可能性は高いと考えられる。

3) HCC の外科手術では再発の予防で肝区域切除を施行する。今回は局所再発のみの検討だが、肝区域内や近傍での再発については検討していないのか。

肝区域内の再発については今回検討していない。early HCC で primary の病変は 10 例のみの検討で、typical HCC の治療歴があるものについて除外しておらず、今回の研究対象で検討するのは難しかった。

4) 研究観察期間が 2 年半しかない経過で early HCC の再発について評価してもよいか。研究期間から 5 年ほど経過しているが、その後の経過はどうか。

より長期の観察期間が望ましいが、研究結果報告にあたり、研究期間を設定した。その後の経過観察期間の延長で early HCC の RFA 後再発が起きた例は認めていない。

以上のほか、いくつかの質疑が行われたが、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、early HCC の RFA 後局所再発が低いことを示したものであり、RFA 治療が患者の生命予後を改善できる可能性を示唆した貴重な研究である。
よって本研究は医学博士の学位に値するものと判定された。